

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Mainz

(ehem. Direktor: Prof. Dr. med. K. Voit)

Untersuchungen zur Leistungsfähigkeit des Caroli-Tests

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
MARTHA MELZER
aus Darmstadt

Mainz 1964

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Mainz
(ehem. Direktor: Prof. Dr. med. K. Voit)

Untersuchungen zur Leistungsfähigkeit des Caroli-Tests



Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz

vorgelegt von
Martha Melzer
aus
Darmstadt
Mainz 1964


Dekan der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. med. K. Thomsen
Referent: Prof. Dr. med. W. Tilling
Korreferent: Prof. Dr. med. K. Voit

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Dezember 1964

Eine der schwierigsten differentialdiagnostischen Entscheidungen ist auch heute noch die Abgrenzung der extrahepatischen von der intrahepatischen Cholestase. Bei der Häufigkeit von Erkrankungen des Leber - Gallenbereichs handelt es sich um eine klinisch wesentliche Fragestellung. Dies vor allem wegen der therapeutischen Konsequenzen, die im Falle einer parenchymatischen Erkrankung mit Cholestase unter allen Umständen streng konservativ zu erfolgen hat. Bei einem zugrunde liegenden Verschluss oder Teilverschluss, sei es durch Konkrementen im Choledochus, Neoplasien oder auch narbige Strukturen, kann der operative Palliativ- oder Radikaleingriff zu einer Besserung oder Heilung führen. Im angelsächsischen Sprachgebrauch wird deshalb vereinfachend zwischen "medical" und "surgical jaundice" unterschieden.

Mitunter noch schwieriger ist die Klärung von Krankheitsbildern, bei denen ein Teilverschluss bzw. eine Einengung der abführenden Gallenwege nur zu uncharakteristischen Funktionsstörungen geführt hat, ohne dass anfänglich ein Ikterus besteht. Nicht selten ist gerade in solchen Fällen infolge einer sekundären cholangiogenen Miterkrankung der Leber eine klare klinische Trennung zwischen extra- und intrahepatischem Krankheitsgeschehen nicht ohne weiteres möglich.

Mit der Zunahme der sog. cholestatischen Hepatosen etwa vom Typ des Drogenikterus, aber auch infolge des recht häufigen cholestatischen Einschlags der Virushepatitiden ist die Differentialdiagnose ausserordentlich aktuell geworden.

Wie schon erwähnt und allgemein geläufig können extra- wie intrahepatische Verschlussituationen mit mehr oder weniger ausgeprägtem Ikterus einhergehen. Es ist dies die Regel.

Aber auch die Abgrenzung anikterischer Zustände beider pathogenetisch unterschiedlicher Gruppen ist für die hier zu besprechende Fragestellung von Wichtigkeit. Alle üblichen differentialdiagnostischen Erwägungen gestatten keine hundertprozentig verlässliche, exakte Abgrenzung. Die Anamnese, die Inspektion des Kranken, die klinische Symptomatik, auch das Vorhandensein eines Milztumors, wechselnde Höhe des Serum-Bilirubinspiegels, das Verhalten der sog. Leberfunktionsproben können nur Hinweise geben.

Die röntgenologische Gallengangsdarstellung (Biligraphie) ist weitgehend an intakte hepatische Ausscheidungsverhältnisse gebunden.

Eine Erhöhung von Transaminasen (SGOT/SGPT) wird bei Virushepatitiden, bei cholestatischer Hepatose, leider aber auch bei nicht mehr frischen extrahepatischen Verschlusssituationen mit mechanischer, mitunter auch bakterieller Rückwirkung auf das Leberparenchym gefunden.

Eine Erhöhung der Serum-Eisen-Werte wird bei der Virushepatitis oft, aber nicht gesetzmässig, angetroffen. Diese Untersuchungsmethode versagt im Falle von Cholangio-Hepatitis und cholestatischer Hepatose, die ebenso wie Krankheitsbilder mit extrahepatischem Stauungsikterus normale Werte zeigen können. Die alkalische Serumphosphatase zeigt ähnliches Verhalten und kann auch bei intrahepatischer Cholestase im Rahmen parenchymatöser Lebererkrankungen erheblich ansteigen.

Der Cortison-Choleresese-Test ist zur Differentialdiagnose extrahepatischer bzw. intrahepatischer Krankheitsbilder nicht geeignet, da in beiden Gruppen Abschwellungen mit sekundärer Cholereseförderung erzielt werden können (Tilling und Thomann⁴⁶).

Einen ausserordentlichen Fortschritt in der Leberdiagnostik bedeutete die Verbreitung der Laparoskopie (Kalk²⁸). Wenn das klinische Bild eines Verschlusses besteht, stellt sich sowohl bei extrahepatisch bedingter, wie bei intrahepatischer Cholestase im laparoskopischen Bild eine durch Gallethromben mehr oder weniger grüngefleckte Leber dar. Eine Punktion mit histologischer Untersuchung ist wegen der Gefahr einer durch

Weitersickern hervorgerufenen galligen Peritonitis und durch die in vielen Fällen nicht mögliche histologische Abgrenzung beider Ursachen eingeschränkt.

Gewisse histochemische Ergebnisse haben noch nicht zu klinisch verwertbaren Routinetests geführt:

"Die normalerweise in der Gallenkapillarwand der Leberzelle lokalisierte Adenosintriphosphatase ist beim intrahepatischen Verschlussikterus im Gegensatz zum extrahepatischen Verschluss vermindert, ebenso ist die Aktivität der sauren Phosphatase, die in Form feiner Granula im Zytoplasma der Leberzellen in unmittelbarer Nachbarschaft der Gallekapillaren lokalisiert ist, bei der intrahepatischen Cholestase herabgesetzt, beim extrahepatischen Gallengangsverschluss dagegen vermehrt". (Kühn²⁹)

Mitunter kann bei einem tiefsitzenden extrahepatischen Verschluss die prallgefüllte Gallenblase einen ursächlichen Hinweis geben, falls sie eingesehen werden kann. Immerhin ist eine leere oder schwachgefüllte Gallenblase nicht nur bei intrahepatischer Cholestase, sondern auch im Falle eines mechanischen Verschlusses z.B. am Ductus hepaticus zu erwarten.

So stösst also die Abgrenzung eines hepatischen Ikterus vom Verschlussikterus und dementsprechend die Klärung der Therapie mit konservativen Methoden auch heute noch auf grösste Schwierigkeiten, da keine exakten Tests zur Verfügung stehen. Eine Laparotomie allein zur Diagnosestellung ist in diesen Fällen bislang noch unumgänglich, jedoch naturgemäss mit einem erheblichen Risiko behaftet. Die Operationssituation ist bei ausgeprägtem Ikterus mit cholämischer Blutungsneigung nicht optimal; mit der Ausbildung eines Leberkomas bei schweren Parenchymschäden muss ferner gerechnet werden. Diese Situation und die Häufigkeit von Krankheitsbildern mit teils extrahepatisch, teils intrahepatisch verursachter Cholestase macht die Suche nach weiteren, klinisch brauchbaren Abgrenzungsmöglichkeiten dringlich.

Caroli,¹⁴ in Frankreich als Hepatologe bekannt, und Tanasoglu teilten 1953 einen einfachen klinischen und angeblich zuverlässigen Test zur Diagnostik anikterischer, aber auch ikterischer inkompletter Gallengangsverschlusssituationen mit. Ein besonderer Vorteil dieses Verfahrens könnte darin gesehen werden, dass auch Galleabflussbehinderungen ohne Bilirubinretentionen diagnostiziert werden könnten; ein Krankheitsbild, das nicht ganz selten im Rahmen chronischer Leberleiden, noch mehr aber bei Steindiathese mit Cholelithiasis gefunden wird. Auch hier wäre ein zuverlässiger Test für die Indikationsstellung zur Operation von grossem Wert, falls es z.B. möglich wäre, eine Cholecystitis mit Begleitcholangitis und entzündlich bedingtem Teilverschlusssyndrom von einem ähnlichen Krankheitsbild mit einem Choledochusstein zu unterscheiden. Röntgenologisch (Biligraphie) ist dies zumindest im akuten Stadium nur in einem Teil der Fälle möglich. Caroli¹⁴ selbst hat in seiner Publikation auf diese Möglichkeiten anhand der Schilderung von Einzelfällen hingewiesen.

Der technische Vorgang ist einfach. Bei der auch von uns angewendeten Technik legt man in üblicher Weise eine Duodenalsonde und achtet auf ausreichenden Gallefluss (etwa 1 ml/Minute). Dann injiziert man 0,1 cm³ einer 5%-Lösung/Körpergewicht (kg) Phenoltetrabromphthaleinsulfonsäure, Dinatriumsalz (BSP) intravenös. Nun wird jede Minute 1 Tropfen des abfliessenden Duodenalsaftes in 10/n NaOH getropft. Violett- bzw. Rotviolett-färbung zeigt das Erscheinen von BSP an. Nach Caroli¹⁴ beträgt die auf diese Weise geprüfte BSP-Ausscheidungszeit in die Galle normalerweise 5 - 15 Minuten. Die Ausscheidungszeit ist bei subtotaler Blockade der Gallenwege, auch wenn kein Ikterus besteht, auf 30 - 50 Minuten verlängert. Bei Leberzirrhosen, ikterischen Hepatitiden etc. sollen die Ausscheidungswerte normal oder verkürzt sein. Als einzige Ausnahme wird von Caroli¹⁴ und Tanasoglu die komplette intrahepatische Gallensperre genannt.

Dieser Caroli-Test wird klinischerseits empfohlen (Wildhirt⁴⁷),

er hat Eingang ins Schrifttum gefunden (Hegglin²⁶).

Das bei diesem Exkretionstest verwendete Bromsulphalein (BSP) ist in Form des Bromsulphaleintests in der klinischen Leberfunktionsdiagnostik geläufig. Es erscheint mir notwendig, da der Ausfall des Caroli-Tests wesentlich auf der Ausscheidung dieses Farbstoffs basiert, den BSP-Bluttest, seine physiologischen Voraussetzungen, seine Einschränkungen und Fehlermöglichkeiten kurz zu besprechen, da sich Rückschlüsse auf den Caroli-Test ergeben könnten.

Der Bromsulphalein-Test wurde 1925 von Rosenthal und White⁴⁰ - nach Vorarbeiten Rosenthals in Breslau - in die Leberfunktionsdiagnostik eingeführt. Die Einwände gegen die Brauchbarkeit des Tests, die bereits kurz nach der Publikation (Schellong⁴²) erhoben wurden, sind widerlegt. Heute gilt die Bromsulphaleinprobe als ein sehr sicherer und empfindlicher Indikator für das Vorliegen einer Leberzellschädigung, "as the most reliable single test for evaluating liver function" (Segal⁴⁴).

Bromsulphalein ist das Dinatriumsalz der Phenoltetrabromphthaleinsulfonsäure (Handelspräparate: Bromthalein Merck, Hepartest Casella). Es gehört zu einer Gruppe von Farbstoffen, die überwiegend durch die Leber ausgeschieden werden.

Die chromodiagnostische Probe beruht auf der Konzeption, mittels organspezifischer Farbstoffe die Leistung der passierten Ausscheidungsorte zu prüfen. Die gesunde Leber vermag eine intravenös injizierte, genau definierte Menge Farbstoff in einem bestimmten Zeitraum zu eliminieren. Ein nichtvoll funktionstüchtiges Organ wird für die gleiche Arbeitsleistung eine längere Zeit in Anspruch nehmen, die vom Ausmass des Defekts weitgehend abhängig ist. Somit ist aus der Geschwindigkeit, mit der die Testsubstanz aus dem Blutserum entfernt wird bzw. der Farbstoff im Ausscheidungsexkret erscheint, auf die Leistungsfähigkeit der durchfluteten exkretorisch wirksamen Zellverbände zu schliessen.

Vermindert leistungsfähige Leberzellen verursachen:

1. eine vermehrte BSP-Retention im Blutserum,
2. eine verzögerte und verminderte Farbstoffausscheidung in die Galle,
3. eine erhöhte Farbstoffkonzentration im Urin.

Ist der natürliche Ausscheidungsweg - die Leber-Galle-Passage - für das BSP vollständig verlegt, tritt kompensatorisch der renale Exkretionsmechanismus ein. In diesem Fall ist die Höhe der Farbstoffkonzentration im Urin ein Maß für die Leberschädigung.

In allen diesen Fällen, im Blutserum, in der Galle und im Urin, kann der Farbstoffgehalt sehr genau photometrisch bzw. durch Vergleich mit einer Standardlösung und ihrer Verdünnungen bestimmt werden.

Das intravenös verabreichte Bromthalein wird fast ausschliesslich durch die Leber eliminiert; der Farbstoffschwund aus dem Blutplasma folgt dem Exponentialgesetz (Dost und Goetze¹⁸).

Während der BSP-Test seit Jahrzehnten in der Aufdeckung hepatischer Dysfunktionen eine hervorragende Rolle spielt, war der präzise Mechanismus der Farbstoffbindung und -ausscheidung über lange Zeit unbekannt.

Es fiel auf, dass die Exkretion des BSP in die Galle sowohl zeitlich als auch mengenmässig hinter der BSP-Clearance des Blutes zurückblieb (Cantarow und Wirts,¹³ Brauer et al.^{6,7,8,9,10}) und man schloss daraus auf einen zweiphasigen Ablauf der Farbstoffausscheidung:

1. Phase = BSP-Elimination aus dem Blut,
2. Phase = BSP-Exkretion in die Galle.

Bennhold und Mitarbeiter² bewiesen, dass das Bromsulphalein im Blut an Proteine gekoppelt kreist. Als Trägersubstanzen wurden die Plasmaalbumine bezeichnet. Übereinstimmend mit diesem Befund beobachtete Felder²¹ eine besonders niedrige BSP-Retention bei Hypalbuminämie.

Die Farbstoffaufnahme durch die Leberzelle erfolgt, nach physikalisch-chemischen Gesetzen, solange, bis der hepatozelluläre Raum gesättigt ist; sie ist weitgehend unabhängig von Stoffwechselvorgängen (Brauer und Pessotti⁷). Die Aufnahmekapazität eines Gewebes geht parallel einem mehr oder minder gut funktionierenden Exkretionsmechanismus und der Blutversorgung. Die Sättigungsquote des intakten Lebergewebes liegt um ein vielfaches höher als die anderer Gewebe (Brauer, Pessotti und Krebs¹¹). Die Leber stellt so das aufnahmefähigste Reservoir für BSP dar. Die Aufnahmemenge ergibt sich aus der Diskrepanz zwischen der stärkeren Farbstoffelimination aus dem Blut und der relativ zu geringen Exkretion in die Galle. Der schnelle initiale Konzentrationsabfall im Plasma während der ersten 15 - 20 Minuten nach der Injektion entspricht weitgehend der Farbstoffaufnahme in das Lebergewebe.

Die eigentliche Arbeitsleistung des Leberparenchyms beim Ausscheidungsprozess des BSP beginnt in der 2. Phase. In der Leberzelle wird zunächst der Farbstoff-Protein-Komplex gebrochen und ein Teil des BSP als "freier Farbstoff" ausgeschieden (Obrinsky et al.³⁷). Papierchromatographische Untersuchungen der durch Choledochusdrainage gewonnenen Galle (Combes,¹ Grodsky et al.²⁵) ergaben neben dem ungebundenen BSP gewöhnlich drei verschiedene BSP-Metaboliten (Band A, B, C), die das gleiche Absorptionsspektrum aufwiesen wie das Standardbromsulphalein. Der grösste Teil des injizierten Farbstoffs, nämlich rund 70 %, fand sich im Band A, dessen weitere Analyse neben dem BSP die Aminosäuren Glycocoll und Glutaminsäure in äquimolarer Konzentration ergab (Combes¹⁶). Das Maximum des aufgenommenen BSP wird von der Leberzelle als Glycocoll- bzw. Glutaminsäure-Konjugat ausgeschieden. Daneben kommt wahrscheinlich die Paarung mit dem Tripeptid Glutathion und der Aminosäure Cystein vor (Javitt et al.²⁷).

Die Frage einer wesentlichen Beteiligung des Reticulo-Endothels, die vor allem für den Eliminationsvorgang diskutiert wurde, konnte nicht restlos geklärt werden; wahrscheinlich wird

das RES bei der Farbstoffentfernung aus der Blutbahn umgangen (Popper und Schaffner,³⁹ Pezold und Kessel³⁸).

Neben dem oben beschriebenen Weg der hepatischen BSP-Elimination waren seit langem extrahepatische Ausscheidungsmechanismen bekannt und gelegentlich als Einwand gegen die Leberspezifität des Bromsulphaleintests gebraucht worden. Nachprüfungen an hepatektomierten, eviscerierten und nephrektomierten Tieren zeigten, dass trotzdem fast die Hälfte des applizierten Farbstoffs aus dem Blut eliminiert wurde (Cohn et al.¹⁵). Allerdings betrug die BSP-Clearance pro Minute bei diesen Versuchstieren statt 12 - 15 % in der Norm nur 1 - 3 % (Mendeloff et al.³⁴). Es konnte nachgewiesen werden (Giges et al.^{22,23}), dass bei einer totalen Choledochusunterbindung 30 - 40 % Bromthalein über die Nieren ausgeschieden werden, während bei Versuchstieren mit angelegter Gallenfistel nur Spuren von BSP im Urin erschienen (Brauer et al.¹¹). Der renale Ausscheidungsmechanismus spielt nur kompensatorisch eine Rolle, wenn eine totale Blockade der BSP-Exkretion über die Galle besteht.

Die extrahepatische Elimination kann wegen ihres langsamen Ablaufs unter physiologischen Verhältnissen unberücksichtigt bleiben (Pezold und Kessel³⁸).

Beeinflussung des BSP-Ausscheidungsvorgangs, mögliche Fehlerquellen.

1. Abhängigkeit vom Gallefluss

Auch der klassische Retentionstest zeigt eine starke Abhängigkeit der BSP-Aufnahme aus dem Blut von der Funktionstüchtigkeit der exkretorischen Einrichtungen der Leberzelle. Eine gestörte Ausscheidung resp. ein Sistieren des Galleflusses wirkt sich rückläufig im Sinne einer Verzögerung der Eliminationsvorgänge aus, infolge einer raschen Auffüllung (Sättigung) der hepato-zellulären Speicherräume und der daraus resultierenden Unfähigkeit, weiteren Farbstoff aufzunehmen.

Durchströmungsversuche konnten dies bestätigen (Brauer et al.¹¹).

2. Leberdurchblutung

Die Stoffwechselaktivität aller Zellen steht und fällt mit dem Sauerstoffangebot. Es ist bekannt, dass hochdifferenzierte Organe hypoxämische Zustände besonders schlecht verkraften. Durch die Einstellung auf einen Erhaltungsstoffwechsel liegen vor allem die Funktionen darnieder, die die Zelle und ihr Weiterbestehen nicht unmittelbar betreffen; erst länger bestehende oder besonders schwere Sauerstoffverarmung der Gewebe führt schliesslich zu einer irreversiblen Schädigung der gesamten Zelle. Es ist somit nicht verwunderlich, dass das Ausscheidungsvermögen der Leber in Korrelation zur Blutdurchströmung steht.

Übertragen auf den BSP-Test würde das eine Verzögerung der Farbstoffausscheidung bedeuten. In diesem Sinne muss der pathologische Testausfall bei allen extrahepatischen Erkrankungen, die mit einer reduzierten Blutzirkulation verbunden sind gewertet werden (Blumberg und Schloss,⁴ Popper und Schaffner,³⁹ Schwiegk⁴³).

Nach Brauer und Pessotti⁷ ist die BSP-Aufnahme aus dem Blut unabhängig von der Leberzellaktivität, so dass bei verminderter Leberdurchblutung in erster Linie die Farbstoffabgabe in die Galle betroffen ist.

3. Hypalbuminämie

Wie weiter oben berichtet, wurde gezeigt, dass vom Grad der Albuminverminderung im Blut die BSP-Retention wesentlich beeinflusst wird wohl im Sinne einer rascheren Ausscheidung des nicht gebundenen Farbstoffs.

Bemerkenswert z.B. sind die ausserordentlich niedrig liegenden Halbwertszeiten von 3,3 und 2,9 Minuten in zwei Fällen von Lipoidnephrose mit einer Albuminurie von 7,5 % bzw. zwischen 10 und 20 %. (Dost und Goetze¹⁸).

4. Hyperbilirubinämie

Ein BSP-Test bei bestehendem Ikterus ist praktisch nicht zu verwerten: Bilirubinerhöhungen im Blut verzögern die Farbstoffelimination eklatant (Myers³⁶).

Der gleiche Befund ergab sich für Dehydrocholsäure (Adlersberg¹).

5. Körperliche Belastung (Bradley⁵),

Wechsel der Körperhaltung (Südhof et al.⁴⁵), lumbodorsale Sympathektomie (Wilkins et al.⁴⁸) bewirken wohl infolge einer geringeren Leberdurchblutung eine leicht erhöhte BSP-Retention.

Der Bromsulphaleintest mit Bestimmung des Farbstoffschwundes im Blut kann somit als weitgehend spezifische Leberzellfunktionsprüfung angesehen werden. Immerhin besteht vor allem unter pathologischen Bedingungen eine grössere Zahl den hepatischen Exkretionsvorgang störend beeinflussender Mechanismen, die aufgezählt wurden; vaskuläre, nervale Irritationsmöglichkeiten im Bereich der abführenden Gallenwege kommen hinzu. Lokale, aber auch allgemeine Blutzirkulationsstörungen mit zum Teil erheblicher Beeinflussung der BSP-Exkretion sind klinisch nicht selten zu erwarten.

Bei manchen seltenen Krankheitsbildern, so beim Dubin-Johnson-Syndrom¹⁹ scheint bewiesen (Mandema et al.³⁰), dass die krankhaft veränderte Leberzelle das BSP zwar normal aufzunehmen, zu speichern und zu konjugieren vermag, es aber nicht in die Galle abgeben kann.

Hypoxisch bedingte Ausscheidungsminderleistungen der Leber sind bei cardialen Insuffizienzen zu erwarten.

So werfen sich theoretische Bedenken hinsichtlich der Verlässlichkeit des Caroli-Tests, also der Erfassung der BSP-Ausscheidungszeit in die Galle, schon im Hinblick auf die Vielzahl der die BSP-Exkretion beeinflussenden Faktoren auf.

Anhand von 126 Fällen der Medizinischen Universitätsklinik Mainz, davon 37 eigene Fälle, habe ich im Folgenden die Brauchbarkeit des Caroli-Tests untersucht.

Es handelte sich zumeist um Leber-Galle-Patienten.

Die oben geschilderte Technik fand Anwendung.

Ausscheidungszeiten bis einschliesslich 20 Minuten wurden als normal gewertet.

Da 10 Patienten die Untersuchung verweigerten, bei 11 anderen infolge ungenügenden Galleflusses nicht einwandfreie technische Voraussetzungen gegeben waren, verblieben 105 Probanden, 46 Männer, 59 Frauen unterschiedlichen Lebensalters.

In der folgenden Darstellung und Aufgliederung ist unterschieden zwischen den einzelnen Formen der Gallenwegserkrankungen, den entzündlichen Lebererkrankungen und verwandten Zuständen und einer Gruppe klinisch Gesunder, bei denen die BSP-Exkretion nach Caroli¹⁴ ebenfalls geprüft wurde.

Überschneidungen in den Krankheitsgruppen wurden trotz gewisser Schwierigkeiten (Hepatitis mit Cholelithiasis etc.) vermieden.

In allen eindeutig gezeichneten Fällen wurde die jeweilige Diagnose röntgenologisch (Gallenblasen- sowie Gallengangsdarstellungen), laparoskopisch und histologisch, bzw. operativ durch die Klinik gesichert.

Caroli-Test bei Gallenwegserkrankungen

a) Choledochusteilverschluss

Das von Caroli¹⁴ und Tanasoglu erarbeitete Testverfahren gilt wie ausgeführt der Feststellung inkompletter Verschlussituationen. Es erscheint durchaus vorstellbar, dass bei Teilverlegung des Choledochus mit Passagebehinderung auch eine Verzögerung des Galleflusses und der damit ausgeschiedenen gelösten Substanzen eintritt. Immerhin ergibt schon die gedankliche Einbeziehung der oben erwähnten sehr zahlreichen und unter pathologischen Verhältnissen nicht ohne weiteres ausschaltbaren Beeinflussungsmöglichkeiten der physiologischen Gallesekretion zumindest die Möglichkeit erheblicher Schwankungen der BSP-Ausscheidung. Und es ist nicht recht einzusehen, warum diese sich immer nur in den pathologischen Bereich - über 20 Minuten - erstrecken sollen.

Ausserdem ist zu bedenken, dass die Weite der abführenden Gallenwege sicher nicht nur soeben den physiologischen Erfordernissen des Abflusses der sogenannten Lebergalle entspricht, sondern schon im Hinblick auf die im Bedarfsfalle stossweise Entleerung der voluminösen Blasengalle die Kalibrierung nicht auf das Bedarfsminimum bezogen ist. Dies soll besagen, dass eine gewisse Einengung des Choledochus ohne weiteres, zumindest von der Lichtungsgrösse her gesehen, noch mit den physiologischen Erfordernissen vereinbar sein dürfte. Die erheblichen anatomisch bekannten Varianten der Choledochusgrösse dürfen in diesem Zusammenhang angeführt werden. In diesem Sinne ist als starkes Argument die Tatsache zu verwerten, dass ein grosser Teil der Choledochusteilverschlüsse ja nicht ikterisch ist, dass in diesen Fällen die Gallenpassage immerhin so weit vonstatten geht, dass keine "Bilirubinrückstauung" resultiert.

Es ist zumindest bei mechanischer Betrachtungsweise nicht ohne weiteres einzusehen, warum in diesen Fällen selektiv lediglich der mit der Galle ausgeschiedene Farbstoff teilweise zurückgehalten werden sollte.

Über allen Einwänden hat jedoch das Experiment zu stehen. Bei dem von mir erarbeiteten Patientengut wurde in 12 Fällen die Diagnose eines Choledochusteilverschlusses gestellt. Ein pathologischer Caroli-Test mit Ausscheidung über 20 Minuten ergab sich jedoch nur bei 5 Patienten; 3 dieser Fälle konnten operativ gesichert werden. Bei den Anderen erfolgte die Diagnosestellung auf Grund des klinischen Bildes, der Röntgen-Untersuchung und des Ausfalls anderer Testmethoden.

Normal war dagegen die BSP-Ausscheidungszeit bei 7 Fällen, von denen 3 ebenfalls operativ gesichert werden konnten. In einem weiteren Fall, der ebenfalls als hundertprozentig bewiesen betrachtet werden kann, stellte sich bei der Cholangiographie ein intracaniculäres Konkrement dar.

Tabelle 1: Choledochusteilverschluss (Stein, Narben, Carcinom)

	<u>Zahl ikterisch</u>		
Caroli-Test über 20 Minuten:	5	3	3 Fälle operativ gesichert.
Caroli-Test normal:	7	2	3 Fälle operativ, 1 Fall röntgenologisch voll gesichert.

Es ergibt sich also, dass der Caroli-Test auf seinem eigentlichen Indikationsgebiet bei der Nachprüfung in mehr als der Hälfte aller Fälle ein fälschlich negatives Ergebnis zeigte. An der Wertbarkeit dieses bedeutsamen Resultats kann auf Grund der mehrfachen operativen Diagnosesicherung kein Zweifel sein. Im Sinne der oben vorgetragenen mechanisch begründeten Vorstellungswiese könnte zumindest teilweise das Ergebnis sprechen, dass in den Fällen mit normalem Caroli-Test auch in geringerer Zahl Ikterus gefunden wurde.

Herausstellenswert erscheint mir der Befund einer 48-jährigen Patientin, deren Caroli-Test den vereinbarungsgemäss als normal zu wertenden Grenzwert von 20 Minuten ergab. Bei der drei Tage später durchgeführten Operation bestand ein praktisch vollständiger Papillenverschluss.

b) Cholelithiasis, Cholecystitis (zum Teil mit Begleitcholangitis)

Die klinisch weitaus häufigste Krankengruppe mit Gallenwegsleiden betrifft Patienten mit Cholelithiasis, Cholecystitis sowie häufig begleitender Cholangitis. Auf das Gemeinsame dieser Trias hat schon v. Bergmann³ hingewiesen. Zumeist bestehen Voll- oder Teilsymptome jeder dieser drei meistens voneinander abhängigen bzw. unterhaltenen Krankheitsbilder. Es ist somit kein Zufall, dass unter dieser Diagnose 18 Kranke untersucht werden konnten.

Es interessierte naturgemäss die Auswirkung krankhafter Veränderungen von Begleitorganen der Gallenwege ohne Einengung des Choledochus; nicht zuletzt im Hinblick auf die denkbare Beeinflussung der Motilität, der Durchblutung und der Gesamtfunktion der Ausscheidungswege, aber auch des Exkretionsorgans, der Leber.

In manchen Fällen ergab sich die Indikation zum Caroli-Test zwangsläufig, da es ja nicht immer möglich ist, klinisch Gallengangskonkremente mit Teilverschluss etc. von dieser verwandten Krankheitsgruppe akut abzugrenzen.

Tabelle 2: Cholelithiasis, Cholecystitis (zum Teil mit Begleit-Cholangitis)

Nr.	Caroli-Test	Bilirubin Ges.	alkalische dir. Phosphatase	Transaminasen SGOT/SGPT	BSP	Thymol
1.	17 '	0,3 mg%	Ø		12 %	7 E
2.	25 '	0,4 mg%	+			1 E
3.	15 '	0,5 mg%	Ø		13 %	1,5 E
4.	25 '	7,6 mg%	2,5 mg%	2,0 MME		
5.	17 '	0,5 mg%	Ø		Ø	4 E
6.	17 '	0,3 mg%	Ø	2,2 MME	4 %	1 E
7.	37 '	0,6 mg%	Ø	0,9 MME	4 %	
8.	25 '	0,3 mg%	Ø	18 E	17 E	6 %
9.	24 '	1,3 mg%	(+)	2,5 MME	57 E	50 E
10.	25 '	1,1 mg%	0,7 mg%	3,3 MME	21 E	57 E
11.	37 '	1,1 mg%	Ø			0,5 E
12.	10 '	2,2 mg%	+	3,3 MME	19 E	45 E
13.	40 '	1,1 mg%	+	480 E	917 E	Takata 70 mg%
14.	1. 26' 2. 40'	0,5 mg%	Ø	1,6 MME	28 E	32 E
15.	30 '	0,6 mg%	Ø	4,0 MME		Ø
16.	40 '	0,5 mg%	Ø	1,8 MME		6 %
17.	35 '	0,6 mg%	Ø			2 %
18.	üb. 50'	0,7 mg%	Ø	2,4 MME		1,5 E
					12 %	

Wie sich aus der Übersicht ergibt waren bei 13 Kranken ohne Choledochushindernis die Caroli-Tests eindeutig pathologisch. In einem Teil der Fälle erfolgte die Diagnosesicherung nach Beherrschung des Krankheitsbildes durch Röntgen-Untersuchung der Gallenwege. Bei 6 Kranken schien der jeweilige Befund - nicht zuletzt unter dem Eindruck der deutlich pathologisch verlängerten Caroli-Tests - so sehr im Sinne eines Gallengangverschlusses zu sprechen, dass von der Klinik die Operation veranlasst wurde. In allen diesen Fällen bestand lediglich eine Cholelithiasis mit massiver Begleitentzündung. Es ergaben sich normale Passageverhältnisse in den abführenden

Gallenwegen, und somit die Bestätigung der diagnostischen Fehlleitung durch den Caroli-Test.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht gering, da die Operationssituation für den Patienten, der akut krank, fieberhaft und ikterisch ist, bei dem sich dann nur eine Cholelithiasis ergibt, verständlicherweise deutlich ungünstiger ist als bei einer Intervalloperation.

c) Zustand nach Cholecystektomie

Naheliegenderweise interessierte in diesem Zusammenhang das Verhalten der BSP-Ausscheidung bei Patienten mit einem sog. Zustand nach Cholecystektomie, bei denen also früher die krankhaft veränderte Gallenblase entfernt wurde und keinerlei klinisch fassbare entzündliche Residuen mehr bestanden. Es wurde darauf geachtet, dass nichts im Sinne einer Cholangio-Hepatitis sprach. Es bestand selbstverständlich kein Ikterus.

Tabelle 3: Zustand nach Cholecystektomie

Nr.	Caroli-Test	Bilirubin Ges.	alkalische dir. Phosphatase	Transaminasen SGOT/SGPT	BSP	Thymoll
1.	22 '	0,4 mg%	Ø	2,0 MME	o.B.	o.B.
2.	18 '	0,2 mg%	Ø		8 %	3 E
3.	20 '	0,3 mg%	Ø		Ø	
4.	12 '	0,5 mg%	Ø			2 E
5.	25 '	0,3 mg%	Ø	1,4 MME	Takata	2,5 E loom
6.	15 '	0,2 mg%	Ø		Ø	1 E
7.	18 '	1,0 mg%	Ø	1,3 MME	8 %	1,5 E
8.	27 '	0,3 mg%	Ø	0,3 MME	13 E 9 E	4 E
9.	46 '	0,1 mg%	Ø	1,0 MME	2 %	
10.	13 '	0,5 mg%	Ø		15 E 10 E	Ø 2 E

Von 10 Fällen hatten 4 pathologische Caroli-Tests. Zur Erklärung dieser nicht geringen Zahl auffälliger pathologischer Befunde wird man wieder an die postoperative Veränderung der funktionellen, nervalen und vaskulären Situationen von Leber und vor allem der verbleibenden Gallenwege erinnern

d) Gallenwegsdyskinesie

Bei 2 anderen Fällen, die wegen geringfügiger Oberbauchbeschwerden in der Klinik untersucht wurden, darf man auf Grund der ausführlichen Diagnostik annehmen, dass lediglich eine sog. funktionelle Gallenwegsdyskinesie bestand. Bei diesem kaum mehr als Krankheitszustand zu bezeichnenden Ereignis dürfte ein Fehl Ablauf der neuro-muskulären Innervation (v. Bergmann ³) mit Spasmen Hauptursache sein. Es soll durch Tonuserhöhung des Sphincter Oddi und des sog. Collum-Cysticus-Sphincters eine intermittierende Erschwerung des Galleabflusses zustande kommen.

Tabelle 4: Gallenwegsdyskinesie

Nr.	Caroli-Test	Bilirubin Ges.	alkalische dir. Phosphatase	Transaminasen SGOT/SGPT	BSP	Thymol
<u>1.</u>	<u>26 '</u>	0,2 mg%	Ø			2 %
<u>2.</u>	<u>28 '</u>	0,5 mg%	Ø	1,5 MME	22 E 16 E	Ø 2 E

In beiden Fällen, die praktisch als gesund angesehen werden müssen, war die Caroli-Zeit verlängert. Dies erinnert an den von Pezold und Kessel³⁸ im Rahmen ihrer ausführlichen Bromthalein-Arbeit beiläufig erwähnten Fall mit Verlängerung der BSP-Ausscheidung in die Galle auf über 45 Minuten allein durch psychische und nervale Faktoren.

Caroli-Test bei entzündlichen Lebererkrankungen

Ein anderer Mechanismus liegt der Gelbsucht im Rahmen einer Entzündung im Lebergewebe zugrunde. Durch die Forschung der letzten beiden Jahrzehnte belegt, ist das auslösende Agens im allgemeinen das Hepatitisvirus, das ungleich häufiger in seiner A-Form auf dem Ausscheidungsweg durch Nahrungsverunreinigung o.ä. übernommen wird. In anderen Fällen ist die Inokulation durch Einbringung von infiziertem Blut, Serum etc. Ausgangspunkt einer nur geringfügig durch Inkubationszeit und Ausscheidungsmodus unterschiedenen B-Virusinfektion. Es kommt zu intrahepatischen entzündlich perivaskulären Veränderungen, deutlichen periportal Infiltraten, Schädigung der Leberzellen mit Zellnekrosen. Wenn auch die Genese des Ikterus bei der Virushepatitis nicht restlos geklärt ist, ältere Befunde von Eppinger²⁰ u.a. zum Teil nicht bestätigt werden konnten, so kann doch kein Zweifel darüber sein, dass die Entzündung mit der Beeinflussung der Permeabilität (Menkin³³) von Zellen, Blut-, Lymph- und Gallengangskapillaren im Mittelpunkt der Dyscholie steht. Die vorübergehend angenommenen, speziell auch beim Drogenikterus diskutierten intrazellulären Shunts zwischen Galle und Blutraum haben sich nicht bestätigt (Rotter⁴¹).

Büchner¹² vertritt die Auffassung, dass zwei Mechanismen wesentlich sind: die durch die Entzündung geschädigten Leberepithelien scheiden entweder den Gallenfarbstoff nicht mehr aus oder geben ihn statt in die Gallenkapillaren in das Blut ab. Wichtiger sei, dass die periportal Infiltrate Wandschäden der präkapillaren Gallengänge verursachen, Galle in das Gebiet der periportal Felder eindringt, in die Leberlymphe aufgesaugt wird und mit dieser ins Blut gelangt. Der zuletzt geschilderte Mechanismus soll mechanisch verursacht auch beim cholostatischen Ikterus eine Rolle spielen. Es wäre jedoch verfehlt anzunehmen, dass hepatitische Leberentzündung und Ikterus streng korreliert verliefen. Durch die Leberbiopsie mit histologischer Untersuchung des entnommenen Materials

ergab sich, dass nicht selten eine zum Teil hochfluoride Entzündung ohne Erhöhung des Serumbilirubinspiegels vorliegt. Andererseits kann die ikterische Entzündung so ausgeprägt sein, dass es unter dem Bild der sog. intrahepatischen Gallensperre (v.Bergmann³) klinisch zu einem Verschlusssyndrom kommt.

Caroli¹⁴ erwähnt in seiner Arbeit als Ausnahme bezüglich des BSP-Ausscheidungsverhaltens nur einen Fall mit "blocage intra-hépatique complet à l'écoulement de la bile." Begriffsgleichheit mit der v.Bergmann'schen Gallensperre darf meines Erachtens angenommen werden. Allein diese auch von Caroli getroffene Konzession würde den Wert dieser Untersuchung einschränken, es handelt sich ja um einen differentialdiagnostischen Test. Klinisches Bild und Serumbilirubinwerte beim Verschlussikterus und bei der nicht ganz seltenen entzündlichen intrahepatischen Gallensperre entsprechen sich.

Wichtiger aber ist nachzuprüfen, ob die intrahepatische Entzündung auch unabhängig vom Ikterus die BSP-Sekretion stark zu beeinflussen vermag. Hierfür gibt es schon theoretisch mannigfache Gründe; einmal die Fülle der bereits erwähnten nervalen und vaskulären Faktoren, die auch extrahepatisch gallenwegswirksam sind, dann aber die Schädigung der als Passage-, Konjugations- und Exkretionsorgan dienenden Leberzelle.

Das entzündliche Substrat ikterischer Schübe, vielleicht sogar persistierende Virusreservoir (Creuzfeldt¹⁷) haben für alle krankhaften Folgezustände der akuten Virushepatitis zumindest zeitweilig mehr oder weniger Gültigkeit. Gewisse Änderungen durch Umbauvorgänge zeigen sich vorwiegend anatomisch-histologisch.

Caroli¹⁴ und Tanasoglu haben in ihrer Aufstellung einige Gruppen posthepatitischer Krankheiten gesondert besprochen, so neben der ikterischen Hepatitis, die cholostatische Hepatitis, die ikterische/anikterische Zirrhose, die cholostatische Zirrhose, anhand von Einzelfällen.

Das Material der Medizinischen Universitätsklinik Mainz gestattet eine ausführlichere Berücksichtigung nach folgenden Gesichtspunkten:

Gruppe A :	Akute, subakute Virushepatitis
Gruppe B :	Chronische Hepatitis
Gruppe C :	Restzustand nach Hepatitis
Gruppe D :	Posthepatitische Hyperbilirubinämie
Gruppe E :	Cholangio-Hepatitis
Gruppe F :	Leberzirrhose
Gruppe G :	Fettleber

In allen Fällen waren die Diagnosen klinisch und laparoskopisch eindeutig gesichert.

Gruppe A: Akute, subakute Virushepatitis

Tabelle 5: Akute, subakute Virushepatitis

Nr.	Caroli- Test	Bilirubin Ges.	alkalische dir. Phosphatase	Transaminasen SGOT/SGPT	BSP	Thymol
1.	35 '	5,8 mg%	3,1 mg%	7,6 MME	580 E 1500 E	9,5 E
2.	üb.30'	15,6 mg%	8,2 mg%	4,5 MME	270 E 360 E	3 E
3.	üb.60'	7,6 mg%	4,1 mg%	5,1 MME		7,5 E
4.	32 '	17,8 mg%	11,0 mg%	2,7 MME	1900 E 2300 E	4,5 E
5.	14,5 E	1,5 mg%	Ø	1,57MME	80 E 150 E	22 % 11,5 E
6.	32 '	1,2 mg%	+	5,6 MME	28 E 57 E	2 E
7.	28 '	0,6 mg%	Ø	6,7 MME	71 E 104 E	2,5 E
8.	11 '	0,6 mg%	Ø		18 E 37 E	8 E
9.	35 '	2,6 mg%	1,3 mg%	8,7 MME	75 E 81 E	8 E

Wie aus der Aufstellung ersichtlich, konnte in 9 Fällen mit akuter bzw. subakuter Virushepatitis die Untersuchung nach Caroli durchgeführt werden. Siebenmal waren die BSP-Ausscheidungszeiten pathologisch. Die Mehrzahl war naturgemäss ikterisch. Immerhin zeigt Fall Nr. 7 wiederum, dass BSP-Exkretion und Bilirubin-Retention nicht koordiniert sind. Dementsprechend bestehen auch keine Parallelen zwischen der Höhe des Serum-Bilirubinspiegels und den pathologischen Caroli-Zeiten.

Die Betrachtung der Tabelle zeigt ferner recht ungesetzmässiges Schwanken der sog. Leberfunktionsproben einschliesslich der relativ spezifischen Serum-Transaminasenwerte (SGOT/SGPT). Es ist bekannt, dass auch die klinisch sehr wertvolle Untersuchung der Transaminasenbestimmung im Stich lassen kann und histologisch mitunter trotz normaler GOT- und GPT-Werte bei der Serumanalyse floride Entzündung angetroffen wird.

Von den anderen Untersuchungen ist bemerkenswert, dass die Werte der alkalischen Phosphatase bei der Mehrzahl unserer akuten Virushepatitis-Fälle deutlich erhöht (über 3,0 MME) waren. Eine cholostatische Komponente konnte histologisch nur im Fall Nr. 3 gesichert werden; so wird man auch für diese Veränderung die Entzündung in erster Linie verantwortlich machen müssen. Gleichzeitig ergibt sich die differentialdiagnostische Unbrauchbarkeit des Verhaltens der alkalischen Serum-Phosphatase im Hinblick auf Verschlussituationen.

Die längste Caroli-Zeit hatte - nicht unerwartet - der schon erwähnte Fall Nr. 3 mit histologisch nachgewiesener cholostatischer Komponente; der alkalische Phosphatasewert war jedoch nicht extrem erhöht. Die klinisch so bedeutsame Unterscheidung der extrahepatischen von der intrahepatischen Cholostase ist, wie Fall Nr. 3 beweist, mittels Caroli-Test nicht möglich.

Eine Verkürzung der BSP-Ausscheidungszeit, wie von Caroli¹⁴ beschrieben, wurde nicht beobachtet. Die Fälle Nr. 5 und Nr. 8 lagen im Normbereich.

Gruppe B: Chronische Hepatitis

Tabelle 6: Chronische Hepatitis

Nr.	Caroli- Test	Bilirubin Ges.	alkalische dir. Phosphatase	Transaminasen SGOT/SGPT	BSP	Thymol
1.	12 '	0,7 mg%	Ø	1,3 MME	63 E 46 E	17 % 7,5 E Takata 50 mg%
2.	1. 45' 2. 37'	0,6 mg%	Ø	2,2 MME	26 E 27 E	4 % 3 E
3.	25 '	0,7 mg%	Ø			4 % 1 E Takata 80 mg%
4.	10 '	0,7 mg%	Ø		83 E 126 E	25 E Takata 30 mg%
5.	üb. 60'	2,5 mg%	Ø		93 E 119 E	9 % 1,5 E
6.	25 '	1,0 mg%	Ø	1,6 MME	36 E 23 E	14 % 4,5 E Takata 60 mg%
7.	60 '	0,8 mg%	Ø	1,7 MME		1,5 E Takata 80mg%
8.	15 '	0,9 mg%	Ø	1,1 MME		9 % 6,5 E
9.	11 '	0,9 mg%	Ø			3 E Takata 80 mg%
10.	15 '	0,4 mg%	Ø	1,8 MME	60 E 60 E	1,2 E Takata 30 mg%
11.	26 '	0,6 mg%	Ø	6,1 MME	325 E 274 E	46 % 1,5 E
12.	18'	0,7 mg%	Ø	6,7 MME	112 E 107 E	28 % Takata 40 mg%
13.	60 '	0,6 mg%	Ø	2,8 MME	80 E 85 E	12 % 8 E Takata 80 mg%
14.	20 '	0,6 mg%	Ø	4,1 MME	46 E 85 E	21 E Takata 40 mg%
15.	üb. 45'	1,5 mg%	(+)	6,6 MME	92 E 644 E	üb. 25 E Takata 40 mg%

Von den 15 Kranken mit gesicherter chronischer Hepatitis wiesen immerhin 8 einen pathologischen Caroli-Test auf, ohne dass mechanische Abflussbehinderungen bestanden. Entsprechend dem Krankheitsbild bestanden häufiger keine Erhöhungen der Serum-Bilirubinwerte. Die Leberfunktionsproben fielen fast immer mässig bis

mittelgradig pathologisch aus. Eine erkennbare Korrelation mit den Werten der alkalischen Serum-Phosphatase bestand nicht.

Cholostatischer Einschlag war histologisch bei Fall Nr. 15 nachweisbar. Die BSP-Ausscheidungszeit dieses Kranken lag hoch, wird jedoch von den nicht erkennbar cholostatischen Fällen Nr. 5, 7 und 13 deutlich übertroffen.

Gruppe C: Restzustand nach Hepatitis

Bei diesem Krankheitsbild sind nur mehr geringfügige histologische und, falls überhaupt, diskrete klinische Residuen der abklingenden und ausheilenden Virushepatitis nachweisbar. Die Prognose ist günstig, der Krankheitswert passagär und gering.

Tabelle 7: Restzustand nach Hepatitis

Nr.	Caroli-Test	Bilirubin Ges.	alkalische dir. Phosphatase	Transaminasen SGOT/SGPT	BSP	Thymol
1.	22 '	0,4 mg%	Ø	2,6 MME	54 E 61 E	12 E
2.	60 '	0,3 mg%	Ø	1,2 MME		20 % 0,5 E
3.	47 '	0,4 mg%	Ø			Ø 3,5 E
4.	20 '	0,2 mg%	Ø		18 E 20 E	12 % 2,5 E

Von den 4 erfassten Fällen zeigten 2 deutlich pathologische Caroli-Tests, unabhängig von den anderen Untersuchungen; ein Fall mit mässiger Verlängerung kommt hinzu. Man könnte daran denken, dass die zelluläre Passage- und Exkretionsfunktion in manchen solchen klinisch fast geheilten Fällen noch einen gewissen Restschaden aufweist. Auch hier wäre somit wieder Anhalt gegeben für eine Beeinflussung der BSP-Ausscheidung durch funktionelle Geschehnisse und keinesfalls durch mechanische extrahepatische Passageeinschränkung allein.

Gruppe D: Posthepatitische Hyperbilirubinämie

Prinzipiell verwandt hinsichtlich der Entstehung sind die posthepatitischen Hyperbilirubinämien, bei denen als einziger "Restzustand" schwankende mässiggradige Serumbilirubinerhöhungen als Ausdruck zellulärer Teilläsionen verbleiben: Eine Entzündung oder eine Umbautendenz der Leber besteht bei solchen defektgeheilten Patienten nicht.

Tabelle 8: Posthepatitische Hyperbilirubinämie und funktionelle Hyperbilirubinämie

Nr.	Caroli-Test	Bilirubin Ges.	alkalische dir. Phosphatase	Transaminasen SGOT/SGPT	BSP	Thymo
1.	22 '	1,1 mg%	(+)	0,9 MME	20 E 19 E	6 % 4 E
2.	8 '	1,3 mg%	Ø	0,6 MME		Ø 1,5 E
3.	1. 45' 2. 18'	1,0 mg%	Ø	1,0 MME		0,5 E
4.	24 '	2,0 mg%	Ø		4 %	1 E
5.	45 '	1,0 mg%	Ø	1,4 MME	2 %	1,5 E

Bei den 5 erfassten Fällen bestanden viermal pathologische Caroli-Tests.

Bei dem Fall Nr. 3 ist es möglich, dass ein symptomatisch weitgehend gleichartiger sog. Morbus Meulengracht ³⁵- Gilbert ²⁴ mit angeborener Unfähigkeit zur Bilirubin-Glukuronidbildung vorlag.

Gruppe E: Cholangio-Hepatitis

Bei einer Cholangio-Hepatitis nimmt in vielen Fällen die Entzündung der kleinen und kleinsten Gallengänge den Ausgang von

einer Cholecystitis oder auch von einem mechanischen Hindernis im Bereich der grösseren Gallenwege. Die Stauung begünstigt das Angehen bakterieller Infekte. In einem anderen grossen Teil der Fälle werden ohne Nachweis solcher begünstigender Faktoren primär virale, unter Umständen auch bakterielle Infektionen der Cholangien verantwortlich gemacht (Markoff,³¹ Markoff und Kaiser³²). Nur diese vorwiegend primär virusbedingte, als eine besondere Verlaufsform der Hepatitis epidemica aufzufassende Cholangio-Hepatitis, die von der bakteriellen sekundären Cholangio-Hepatitis bei Steinbefund und Stauung abgegrenzt wurde, ist in den folgenden 6 Fällen erfasst.

Tabelle 9: Cholangio-Hepatitis

Nr.	Caroli- Test	Bilirubin Ges.	alkalische dir. Phosphatase	Transaminasen SGOT/SGPT	BSP	Thymol
1.	60 '	0,5 mg%	Ø	2,6 MME		3 E Takata 100mg%
2.	19 '	1,9 mg%	0,4 mg%	0,9 MME		2 % 3,5 E
3.	20 '	4,5 mg%	2,0 mg%	9,0 MME	49 E 47 E	
4.	30 '	0,8 mg%	Ø	4,5 MME		10 %
5.	50 '	0,2 mg%	Ø			17 % 3 E Takata 90 mg%
6.	15 '	0,4 mg%	Ø		18 E 14 E	1 E

Dreimal, also in der Hälfte der untersuchten Kranken, fiel die Caroli-Zeit eindeutig verlängert aus.

Bemerkenswert auch hier, dass z.B. im Fall Nr. 1 trotz eines Caroli-Tests von 60 Minuten die Werte des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase normal ausfielen. Auch die Cholangio-Hepatitis ist häufig entsprechend dem unklaren stauungsverwandten Krankheitsbild Anlass klinisch differentialdiagnostischer Überlegungen, die im Falle der Wertung der Caroli-Tests zu schwerwiegenden Irrtümern führen würden.

Gruppe F: Leberzirrhose

Die Leberzirrhose als Endstadium der nicht ausgeheilten Leberparenchymschädigung kann hinsichtlich des Verhaltens von Serum-Bilirubin, Leberfunktionsproben und Entzündungstests recht unterschiedliche klinische Erscheinungsformen aufweisen. So auch in der Übersicht unserer 6 Fälle:

Tabelle 10: Leberzirrhose

Nr.	Caroli-Test	Bilirubin Ges.	Alkalische dir. Phosphatase	Transaminasen SGOT/SGPT	BSP	Thymol	
1.	15 '	5,8 mg%	0,9 mg%	1,8 MME	94 E	32 E	14 E
2.	30 '	0,2 mg%	Ø		72 E	56 E	12 %
3.	11 '	0,6 mg%	Ø		29 E	65 E	22 %
4.	16 '	0,2 mg%	Ø	1,3 MME	15 E	8 E	Ø Takata 50
5.	üb.40'	13,6 mg%	10,6 mg%		1400 E	1300 E	9,5 E
6.	10 '	0,6 mg%	Ø		158 E	189 E	18 %
							Takata 50 mg%

Zweimal waren die BSP-Ausscheidungszeiten deutlich pathologisch.

Es wurden nur einwandfreie Krankheitsbilder gewertet, da in nicht ganz seltenen Fällen sich sekundär auf dem Boden einer Leberzirrhose Steinerkrankungen oder auch Neoplasien mit Verschlusssymptomatik entwickeln können. Fehleinordnungen wurden so vermieden.

Gruppe G: Fettleber

Hepatosen, hier im Sinne des klinisch nicht seltenen Krankheitsbildes der Fettleber verstanden, haben eine andere Genese als die primär entzündlichen Leberparenchymschädigungen. Zumeist

toxische Einflüsse wie z.B. chronische Alkoholintoxikationen, aber auch Eiweissmangelschäden und schliesslich langdauernde alimentär bedingte Verfettung können neben vielen anderen Giften zur ausgesprochenen Fettspeicherung in der Leber führen, ohne dass auf die umstrittene Pathogenese (Aminosäuremangel ?) eingegangen werden soll. Zu dieser zumeist grosstropfigen, schliesslich totalen Verfettung der Leber kommen nach recht unterschiedlichen, zum Teil jahrelangen Anlaufzeiten reaktive sog. Abbau- bzw. Umbauentzündungen hinzu, die schliesslich einerseits zum Bild der chronischen Hepatitis oder andererseits auch zur Fettzirrhose zu führen vermögen. Die klinische Symptomatologie ist lange Zeit diskret. Es können sich solche Fettlebern aber auch im Gefolge von Virushepatitiden entwickeln, so dass das Krankheitsbild, dem also verschiedene Ursachen zugrunde liegen, an dieser Stelle mituntersucht werden soll.

Tabelle 11: Fettleber

Nr.	Caroli- Test	Bilirubin Ges.	alkalische dir. Phosphatase	Transaminasen SGOT/SGPT	BSP	Thymol
1.	22 '	0,3 mg%	Ø	0,7 MME		4 E
2.	40 '	0,4 mg%	Ø		16 E 31 E	Ø 4 E
3.	25 '	0,4 mg%	(+)	0,9 MME	21 E 56 E	4 %
4.	65 '	2,5 mg%	+	1,2 MME	25 E 29 E	Ø 11,5 E
5.	26 '	0,4 mg%	Ø	1,5 MME	28 E 38 E	5 % 1,5 E
6.	16 '	0,4 mg%	Ø	2,9 MME		2,5 E

Bei 6 Kranken wurde die Diagnose laparoskopisch-histologisch von der Klinik gesichert. Die auffällig hohe Zahl von 5 pathologischen Caroli-Tests weist darauf hin, dass zur Entstehung einer BSP-Ausscheidungsstörung, die auch hier zellulär lokalisiert sein dürfte, nicht unbedingt primäre Entzündungsvorgänge notwendig sind.

Caroli-Test bei klinisch Gesunden

Es ergaben sich insgesamt 12 Fälle, bei denen im Rahmen von Ausschlussuntersuchungen keinerlei krankhafter Befund erhoben werden konnte. Laparoskopisch-histologisch bestand hierbei jeweils ein sog. Zustand nach Hepatitis, der keinerlei Krankheitswert besitzt. Es werden in solchen ungemein häufigen Fällen lediglich geringfügige makroskopische und mikroskopische Hinweise auf eine früher abgelaufene Hepatitis gefunden. Diese dürfte nach den derzeitigen Auffassungen zumeist keine Virushepatitis gewesen sein, sondern häufiger eine Mitreaktion der Leber im Rahmen anderer Infekte.

Tabelle 12: Zustand nach Hepatitis

Nr.	Caroli-Test	Bilirubin Ges.	alkalische dir. Phosphatase	Transaminasen SGOT/SGPT	BSP	Thymol
1.	20 '	0,5 mg%	Ø	0,8 MME		o.B.
2.	24 '	0,4 mg%	Ø			o.B.
3.	22 '	0,9 mg%	Ø		20 %	5 E
4.	15 '	0,3 mg%	Ø	2,28 MME		o.B.
5.	14 '	0,2 mg%	Ø	1,5 MME		o.B.
6.	17 '	0,8 mg%	Ø			o.B.
7.	10 '	0,4 mg%	Ø			o.B.
8.	17 '	0,5 mg%	Ø			o.B.
9.	17 '	0,3 mg%	Ø	0,7 MME	9 %	o.B.
10.	15 '	0,7 mg%	Ø			o.B.
11.	12 '	0,6 mg%	Ø			o.B.
12.	10 '	0,6 mg%	Ø			o.B.

Bei diesen 12 Gesunden wurden immerhin in 2 Fällen pathologische

Caroli-Tests gefunden, wenngleich die Ausscheidungszeiten nicht allzu verlängert waren. Ursächlich sind hier funktionelle kreislauf- und gallenwegsmechanische Varianten anzunehmen. Eine Störung der Leberfunktion kann ausgeschlossen werden. Die Feststellung Caroli's¹⁴, dass die BSP-Ausscheidungszeiten von Normalen zwischen 5 und 15 Minuten liegen, trifft somit nicht in allen Fällen zu; mitunter liegt der Caroli-Test auch bei Gesunden im pathologischen Bereich.

Der Eindruck ungesetzmässiger Schwankungen der BSP-Ausscheidungszeiten veranlasste zur Wiederholung pathologischer Caroli-Tests bei insgesamt 5 Patienten mit unterschiedlichen, nicht chirurgischen Krankheitsbildern. Die Wiederholungen wurden kurzfristig durchgeführt ohne dass eine Änderung der jeweiligen gesundheitlichen Situationen erkennbar war.

Tabelle 13: Repetitionen

	<u>Caroli-Test I</u>	<u>Caroli-Test II</u>
1.	45 Minuten	37 Minuten
2.	45 Minuten	18 Minuten
3.	46 Minuten	8 Minuten
4.	28 Minuten	10 Minuten
5.	26 Minuten	40 Minuten

Die Ergebnisse sind mit ihren regellosen Schwankungen recht aufschlussreich, da sie immerhin zwischen völlig normalen und hochpathologischen Zeiten variieren. Schon anhand dieser wenigen Repetitionsuntersuchungen könnte man den Schluss ziehen, dass ein so unreproduzierbares Testverfahren auch für orientierende klinische Schlüsse nicht geeignet ist.

Dass es sich bei den von mir vorgelegten Ergebnissen um

prinzipielle Unterschiedlichkeiten zu den Behauptungen von Caroli¹⁴ und Tanasoglu handelt, die auch nicht durch einen strenger anzusetzenden Zeitfaktor erklärbar sind, zeigt die letzte Tabelle, in der alle Caroli-Test-Fälle mit einer BSP-Ausscheidungszeit über 40 Minuten erfasst sind.

Tabelle 14: Caroli-Tests über 40 Minuten

<u>Diagnosen</u>	<u>Zahl</u>	<u>BSP-Ausscheidungszeit</u>	<u>ikterisch</u>
Choledochusstenosen	2	üb.40'; üb.60';	++; ++
Cholecystitis	1	üb.50';	Ø;
Zustand nach Cholecystektomie	1	46';	Ø;
Cholangitis	2	60'; 50';	Ø; Ø;
Fettleber	1	65';	++
Subakute Hepatitis mit Cholestase	1	üb. 60';	++
Restzustand nach Hepatitis	2	60'; 47';	Ø; Ø;
Posthepatitische Hyperbilirubinämie	2	45'; 45';	(+); (+);
Chronische Hepatitiden	4	45'; üb.60'; 60'; 60';	Ø; ++; Ø; Ø;
Chronische Hepatitis mit Cholestase	1	üb. 45';	++
Leberzirrhose	1	üb. 40';	++

Nur 2 von 18 Patienten wiesen eine partielle Choledochusstenose im Sinne Caroli's auf. Bei den anderen Fällen mit zum Teil extremer Verlängerung bietet sich das bunte Bild der zahlreichen, oben ausführlich abgehandelten Krankheitsbilder mit "interner" Leberparenchymschädigung.

Zusammenfassung

Die von Caroli¹⁴ und Tanasoglu 1953 als neuer Test zur Diagnostik des inkompletten Verschlussikterus, sowie der anikterischen inkompletten Choledochusblockade beschriebene Prüfung der Ausscheidungszeit des Bromsulphaleins in die Galle wurde von mir anhand von 126 Caroli-Test-Fällen der Medizinischen Universitäts-Klinik Mainz, davon 37 eigene Fälle, nachuntersucht. Da 10 Patienten die Untersuchung verweigerten, bei 11 anderen infolge ungenügenden Galleflusses nicht einwandfreie technische Voraussetzungen gegeben waren, verblieben 105 Probanden, 46 Männer, 59 Frauen unterschiedlichen Lebensalters.

Es wurde die im Schrifttum (Caroli,¹⁴ Hegglin,²⁶ Wildhirt⁴⁷) angegebene Technik durchgeführt und eine BSP-Ausscheidungszeit von über 20 Minuten als pathologisch gewertet.

Summarisch, unter Nichtbeachtung der verschiedenen, eingehend besprochenen Krankheitsgruppen betrachtet, waren 58 pathologische Caroli-Tests bei den 105 Probanden zu verzeichnen. Nur 5 dieser 58 Kranken hatten eine inkomplette Choledochusstenose. Bei den anderen bestanden unterschiedliche interne Krankheitsbilder. Unser Nachprüfungsergebnis fällt noch eindeutiger zu Ungunsten der Brauchbarkeit des Caroli-Tests aus, wenn man die 7 Fälle mit inkompletter Choledochusstenose einbezieht, bei denen die BSP-Ausscheidungszeit im Normbereich lag. Auch bei deutlich höherem Ansatz einer sog. pathologischen Ausscheidungszeit, nämlich 40 Minuten, ergeben sich gleichartige Verhältnisse. Von 18 Kranken, die diese Voraussetzung erfüllten, entsprachen 16 nicht den von Caroli und Tanasoglu behaupteten diagnostischen Voraussetzungen.

Als gravierend muss hervorgehoben werden, dass gerade in den klinisch zur Differentialdiagnose stehenden Fällen mit Verschluss-

ähnlicher Symptomatik wie Cholecystitis/Cholangitis einerseits, Hepatitis mit Cholostase andererseits, die Zahl fälschlich pathologischer Caroli-Tests besonders gross war. Dem entspricht, dass in 6 Fällen mit klinischer Verschluss symptomatik, bei denen nicht zuletzt unter dem Eindruck der deutlich pathologischen Caroli-Tests von der Klinik die Operation veranlasst wurde, sich normale Passageverhältnisse ergaben.

Selbst bei Gesunden war in Einzelfällen der Caroli-Test pathologisch, worüber sich auch eine Schrifttumsangabe findet (Pezold und Kessel³⁸).

Auswertung nach χ^2 -Test ergibt, dass ein Häufigkeitsunterschied pathologischer Testergebnisse bei den verglichenen Krankheiten nicht signifikant nachgewiesen werden kann ($P \approx 0,4$).

Es kann kein Zweifel sein, dass das geschilderte und klinischerseits mehrfach befürwortete (Wildhirt,⁴⁷ Hegglin²⁶) Verfahren nicht nur völlig unbrauchbar ist, sondern darüber hinaus infolge der wahrscheinlichen Fehlschlüsse durch diesen Test bei Leberkranken zu bedrohlichen Fehlentscheidungen mit zu führen vermag; so etwa Operationen bei schweren komagegefährdeten Hepatitiden oder Versäumung des raschen Operationstermins bei einem noch nicht vollausgebildeten Verschlussyndrom.

In einem grossen Teil der Fälle ist die pathologische BSP-Ausscheidungszeit erklärbar durch entzündliche resp. toxische Schädigungen des Leberparenchyms. Offensichtlich sind keine vergleichbaren Verhältnisse mit etwaigen Serumbilirubinspiegel-erhöhungen, pathologischen Ausfällen von Entzündungs- oder Serumlabilitätstests bzw. Erhöhungen der alkalischen Phosphatase im Serum gegeben. Die Betrachtung der tabellarischen Übersichten ergibt bei den verschiedenen Krankheitsgruppen kein gesetzmässiges Verhalten.

Bei einer nicht geringen Zahl von Probanden mit Erkrankungen

der extrahepatischen Gallenwege, Zustand nach Cholecystektomie etc., aber auch bei Gesunden, wird man zur Erklärung von BSP-Ausscheidungszeitverlängerungen bei physiologischen Leberparenchymverhältnissen andere Ursachen annehmen müssen.

Es ist von den klassischen Untersuchungen über den Bromthalein-Test im Blut (Rosenthal und White,⁴⁰ Pezold und Kessel³⁸), einer bewährten Leberfunktionsprobe bekannt, dass Beeinflussungen der Durchblutung, der Motilität, der Leber und des Gesamtorganismus auf nervalem oder humoralem Weg deutliche Veränderungen der Bromthalein-Clearance bewirken. Gleiches dürfte für den unter denselben technischen Voraussetzungen durchgeführten Caroli-Test gelten, so dass sich hier eine Fülle von Fehlermöglichkeiten bereits im Rahmen der physiologischen Geschehnisse ergibt. Im Gegensatz zum Blut-BSP-Test spielen ja die besonders funktionell anfälligen Gallenausscheidungswege beim Caroli-Test eine entscheidende Passagerolle.

Der Caroli-Test ist demzufolge klinisch unbrauchbar. Da selbst laparoskopisch-histologisch die Unterscheidung extrahepatischer von intrahepatischer Cholostase nicht immer sicher möglich ist, kann die Abgrenzung eines hepatischen Ikterus vom Verschlussikterus, und allgemeiner die Klärung der Alternative chirurgische resp. internistische Behandlung auch heute noch auf grösste Schwierigkeiten stossen, da trotz Verbesserung der Leberdiagnostik bislang keine exakten Tests zur Verfügung stehen.

Literatur

1. Adlersberg, D. u. E. Neubauer Z.exper.Med. 48, 291 (1926)
2. Bennhold, H., H. Ott u. M.Wiech Dtsch. med. Wschr. 11 (1950)
3. Bergmann, G.v. Krankheiten der Leber und Gallenwege, Lehrb.d.Inn.Medizin, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1949
4. Blumberg, N. u. E. M. Schloss Amer. J. Med. Sci. 213, 470 (1947)
5. Bradley, S.E. New England J. Med. 240, 456 (1949)
6. Brauer, R.W. u. R.L.Pessotti Federat.Proc. 7, 207 (1948)
7. Brauer, R.W. u. R.L.Pessotti J.of Pharmacol. 97, 358 (1949)
8. Brauer, R.W., J.S.Krebs u. R.L. Pessotti Federat.Proc. 9, 259 (1950)
9. Brauer, R.W. u. R.L.Pessotti Amer.J.Physiol. 162, 565 (1950)
10. Brauer, R.W. u. R.L.Pessotti Science 115, 142, 1952
11. Brauer, R.W., R.L.Pessotti J.Clin.Invest. 34, 35 (1955)
J.S. Krebs
12. Büchner, F. Spezielle Pathologie, Verl.Urban u.Schwarzenberg, München u.Berlin 3. Auflage, 1960
13. Cantarow, A. u. C.W. Wirts Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 47, 252 (1941)
14. Caroli, J. u. Y. Tanasoglu Sem. Hôp. 29, 12, 591 (1953)
15. Cohn, C., R. Levine u. D. Streicher Amer.J.Physiol. 150, 299 (1947)
16. Combes, B. Science 129, 1959
17. Creuzfeldt, W., H.Schmitt, J. Richert, K. Kaiser u. M. Matthes Dtsch.Med.Wschr. 1962, 1801-1806
18. Dost, F.H. u. T. Goetze Monatsschr. f. Kinderheilk. 104 (1956)

19. Dubin, J.N. u. F.B.Johnson Medicine 33, 155, 1954
20. Eppinger, H. Die Leberkrankheiten, Wien 1937
21. Felder, O. Dtsch.Arch.klin.Med. 201, 434 (1954)
22. Giges, B. J.Labor.a.Clin.Med. 38, 210 (1951)
23. Giges, B., J.D. Mann u. Proc.Soc.Exper.Med.a.Biol.
W.S. Sharon 79, 375 (1952)
24. Gilbert, A. u. P.Lereboul- Sem.méd. 21, 241 (1901)
let
25. Grodsky, G.M., Carbone, J.V. Nature 183, 1959
u. Fanska, R.
26. Hegglin, R. Diff. Diagnose Innerer Krankheiten
Thieme-Verlag Stuttgart,
7. Auflage, 1960
27. Javitt, N.B., H.O.Wheeler J.Clin.Invest. 38, 1015 (1959)
K.J.Baker a. O.Ramos
28. Kalk, H. u. E. Wildhirt Lehrbuch und Atlas der Laparosko-
pie u. Leberpunktion,
Thieme-Verlag Stuttgart, 1962,
2. Auflage
29. Kühn, H.A. Med. Klin. 1963, 702-705
30. Mandema, E., W.H.de Frai- Amer.J.Med. 28, 42 (1960)
ture, O.H.Nieweg u.
A.Arens
31. Markoff, N.G. Schweiz.med.Wschr. 1954, 547
32. Markoff, N.G. u. E. Kaiser Krankheiten der Leber und der
Gallenwege, Thieme-Verlag Stuttg.
1962, XII
33. Menkin, V. Biochem.Mechanism Inflammation,
Springfield 1956
34. Mendeloff, A.J., P.Kramer, Gastroenterology 13, 222 (1949)
F.J.Ingelfinger u.
S.E. Bradley
35. Meulengracht, E. Quart. J. Med. 16, 1947
36. Myers, J.D. Proc.41 Meet.Amer.Soc.Clin.Invest.
J.Clin.Invest. 28, 801 (1949)
37. Obrinsky, W., Denley, M.L. Pediatrics, 9, 421 (1952)
u. Bräuer, R.W.

Lebenslauf

Am 4. 12. 1931 wurde ich in B. Rudoletz (CSR) als Tochter des Kaufmanns Martin Melzer geboren.

1945 Ausweisung aus der CSR; seitheriger Wohnsitz Laudenbach, später Darmstadt.

Nach der Grundschule besuchte ich das Realgymnasium bis einschliesslich Obersekunda. Aus Zeitgründen Unterbrechung der Schulausbildung. Besuch der Krankenpflegeschule und spätere Tätigkeit als Krankenschwester.

Im September 1958 konnte ich die Reifeprüfung für Nichtschüler an der Justus-Liebig-Schule Darmstadt nachholen.

Seit 1958 studiere ich an der Johannes-Gutenberg - Universität in Mainz. Am 20.10.59 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 25.4.61 die ärztliche Vorprüfung.

